
総 説

フッ化ジアミンシリケートを利用した象牙質知覚過敏症治療法の開発

菅 俊行

キーワード：象牙質知覚過敏症，象牙細管，リン酸カルシウム，フッ化ジアミンシリケート

Development of New Treatment Method for Dentin Hypersensitivity Using Ammonium Hexafluorosilicate

Toshiyuki SUGE

Abstract : Dentin hypersensitivity is a common disease, the incidence is approximately 30% in the general population. However, knowledge is limited regarding the etiology of dentin hypersensitivity, and there is no consistent treatment method. Therefore, relationship between the etiology of dentin hypersensitivity and condition of plaque control was evaluated *in vivo* using the vital teeth of dogs. In the plaque control group, the average diameter of dentin tubules decreased over time. In contrast, the diameter of the dentin tubules increased in the non-plaque control group. These results demonstrate that the spontaneous recovery of hypersensitive teeth would be expected if proper plaque control is carried out. Therefore, it was concluded that plaque control plays a key role in the etiology of dentin hypersensitivity, as in the prevention of dental caries. From the above results, an ideal treatment method for dentin hypersensitivity seems to be to occlude dentin tubules with a calcium phosphate similar to natural calcification at the tooth surface by mineral deposition from saliva. Ammonium hexafluorosilicate [SiF : $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$] solution was prepared to overcome the defect of diamine silver fluoride. Dentin tubules after SiF treatment were completely occluded with the silica-calcium phosphate precipitate, similar to natural remineralization; therefore, SiF treatment is useful for the treatment of dentin hypersensitivity. In addition, SiF treatment significantly increased acid resistance and improved the crystallinity in both enamel and dentin. It is concluded that SiF treatment is useful for the prevention of dental caries as well as dentin hypersensitivity.

はじめに

象牙質知覚過敏症は一過性の冷水痛，冷氣痛，擦過痛を認める症状に対して命名された臨床的病名である。象牙質知覚過敏症の発症率は調査手法や母体によりかなりばらつきがあるものの，統計学的な研究において，13～74%と報告¹⁾されており，齲蝕と同様，発症頻度の高い歯科疾患の一つである。象牙質は本来，エナメル質あるいはセメント質によって被覆されており，口腔内

には露出していない組織である。しかしながら，誤ったブラッシング方法や，過度のブラッシング圧によるエナメル質の磨耗や酸性飲料の頻繁な摂取によるエナメル質の溶解により象牙質は口腔内に露出する。また，咬合力によって歯頸部に生じる引っ張り応力が，エナメル小柱の破壊と剥離を引き起こし，歯頸部に非齲蝕性の歯質欠損病巣を形成することも報告²⁾されている。この現象は *abfraction* と呼ばれ，1984年に，Lee らにより提唱された。

以後、非齲蝕性歯頸部病巣形成の有力なメカニズムと考えられている。一方、セメント質に被覆されている歯根象牙質の露出は歯周病による歯槽骨吸収と歯肉退縮により起こり、さらにスケーリング・ルートプレーニング、歯周外科処置などの歯科治療による根面の滑沢化により、さらに口腔内への象牙質露出面積は大きくなる。口腔内に露出した象牙質表面を観察すると、象牙質知覚過敏症を発症している場合と発症していない場合とでは微細形態学的に大きな差異が認められる。象牙質知覚過敏症を発症している象牙質表面には多数の開口した象牙細管が存在するのに対して、象牙質知覚過敏症を発症していない象牙質表面では、開口した象牙細管は少なく、大部分の象牙細管が唾液由来と思われる石灰化物により封鎖していることが報告^{3,5)}されている。

象牙質知覚過敏症の治療法

象牙質知覚過敏症を発症していない露出象牙質表面の象牙細管が開口していないことより、治療方法としては、開口象牙細管の封鎖を目的とした治療法がこれまでに多数、提唱されている⁶⁾。その主なものを挙げると、シュウ酸カリウム⁷⁾、レジンライナー⁸⁾、接着性レジン⁹⁾などである。シュウ酸カリウムは欧米では認可され商品化されていたが、日本でもスーパーシール (Phoenix Dental, Inc.) という商品名で2008年に発売され、使用することが可能となった。シュウ酸カリウムを象牙質面に塗布すると、歯質中のカルシウムと反応して、比較的不溶性のシュウ酸カルシウムが析出し、象牙細管を封鎖する¹⁰⁾。しかしながら、シュウ酸カルシウムは比較的不溶性の結晶であるが、唾液に対しては不飽和であることから、短期間で溶解することが報告^{10, 11)}されている。また、酸性飲料、酸性食品の頻繁な摂取により、歯質表面が脱灰されているような症例の場合には歯質表面付近のカルシウム含有量が少なくなっており、そのためシュウ酸カルシウム生成量が減少して、象牙細管封鎖効果が低下することが報告¹²⁾されている。レジンライナーは、歯質中への浸透性が高く、均一な象牙細管封鎖ができるものの、歯質とは構造が異なる有機物質で象牙質面を被覆することから、唾液中からのリン酸カルシウムの歯質表面への沈着が起こらず、石灰化を促進する作用はほとんどない。接着性レジンで被覆する方法は歯質欠損がある場合には充填することが可能であるが、歯質欠損がなく、露出根面に象牙質知覚過敏症を発症しているような症例では、健全な歯質を切削して充填を行わなければならないことから、第一選択となる治療ではない。

現在、日常の臨床で多用されているのはMSコート (サンメディカル) である。これは、5%メチルメタクリレート、スチレンスルホン酸の共重合体ポリマーとシュウ酸水溶液とを混和して塗布する。不溶性のMMA-スチレンスルホン酸共重合体のエマルジョンが被膜を形成するとともにシュウ酸カルシウムを形成して開口象牙細

管を封鎖する¹³⁾。また、フッ化ジアンミン銀 (商品名: サホライド[®], ビーブランド・メディコ・デンタル) も象牙質知覚過敏症治療剤として臨床で使用されている。しかしながら、象牙質知覚過敏症は小臼歯や前歯において発症率が高いこと¹⁾から、塗布後に歯質着色が起こる理由により、審美性を要求されない舌側側面や大臼歯などに使用は限定されることになる。Grossman¹⁴⁾は象牙質知覚過敏症治療に求められる6つの必要条件を挙げている。1) 歯髄刺激性のないもの、2) 治療時に無痛性あるいはすぐに消失すること、3) 使用が簡単であること、4) 即効性であること、5) 持続的な効果を有すること、6) 歯質を変色させないこと、である。現在のところ、すべての条件を満たす治療法は確立されているとはいいがたいのが現状である。

プラークコントロールと象牙質知覚過敏症

軽度の象牙質知覚過敏症では薬剤塗布などの治療を行わなくても、酸性食品、飲料の摂取を控え、適切なプラークコントロールを行えば自然に治癒する場合がある。その例として、歯周外科処置後に発症した象牙質知覚過敏は発症後、2, 3週間で自然治癒することが報告¹⁵⁾されている。これは、唾液中に含まれるリン酸カルシウムが象牙質表面へ沈着することにより、開口した象牙細管を封鎖し象牙質知覚過敏症の治癒に寄与するという考えがもととなっている。Trowbridge と Silver¹⁶⁾はプラークの象牙質面への付着は象牙質表面へのリン酸カルシウム成分の沈着を阻害し、象牙質知覚過敏症の症状を増悪させると述べている。しかしながら、その一方で、Addy ら¹⁷⁾は象牙質知覚過敏症を発症した象牙質表面にはプラークの付着をほとんど認めないことを報告しており、プラークと象牙質知覚過敏症の関係については、不明な点が多かった。

そこで、プラークコントロールの状態が象牙質知覚過敏症の病態にどのような影響を及ぼしているのかを確認することを目的として、イヌを用いた定量的な評価を行った¹⁸⁾。イヌ生活歯を全身麻酔下で切削することにより象牙質を露出した後、クエン酸処理を行い、象牙細管を開口させることにより人工的に象牙質知覚過敏症を惹起させる。その後、左側歯列は毎食後に電動歯ブラシを用いてプラークを除去するプラークコントロール群とし、右側歯列はプラークコントロールを行わないノンプラークコントロール群とした。それぞれの群から、1, 2, および3週後に象牙質試料を採取して、走査電子顕微鏡 (SEM) 観察を行い、単位面積あたりの象牙細管開口量および象牙細管直径の変化を計測した。

適切にプラークコントロールを行ったプラークコントロール群のSEM像においては、唾液由来と思われる石灰化物質 (リン酸カルシウム) の沈着が起こり、開口象牙細管は経時的に閉鎖傾向を示した (表1, 図1, 2)。一方、プラークコントロールを一切行わないノンプレー

表1 象牙細管直径の経時的変化 (μm)

時間	プラークコントロール群	ノンプラークコントロール群
酸処理直後	2.42 ± 0.33	2.42 ± 0.33
7日後	1.11 ± 0.51	2.90 ± 0.49
14日後	1.05 ± 0.22	3.44 ± 0.32
21日後	0.93 ± 0.30	3.66 ± 0.41

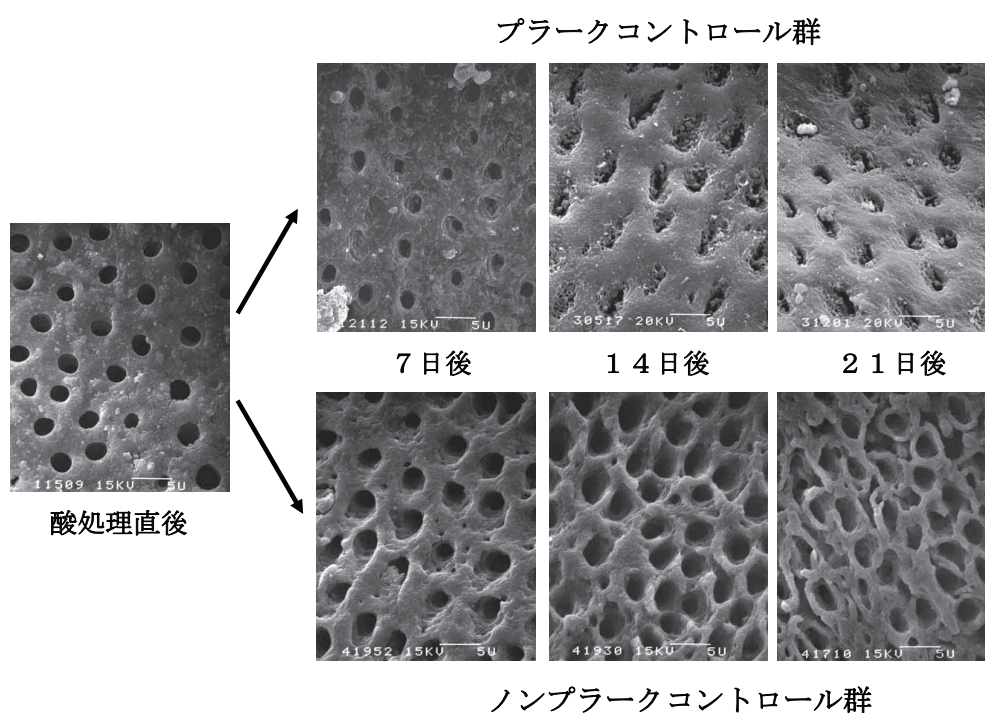


図1 プラークコントロールの有無が象牙質知覚過敏症の病態に与える影響
 イヌ生活菌にクエン酸処理を行った直後の象牙質表面の電子顕微鏡像（左図）。プラークコントロール群における経時的変化（上図）。ノンプラークコントロール群における経時的変化（下図）。

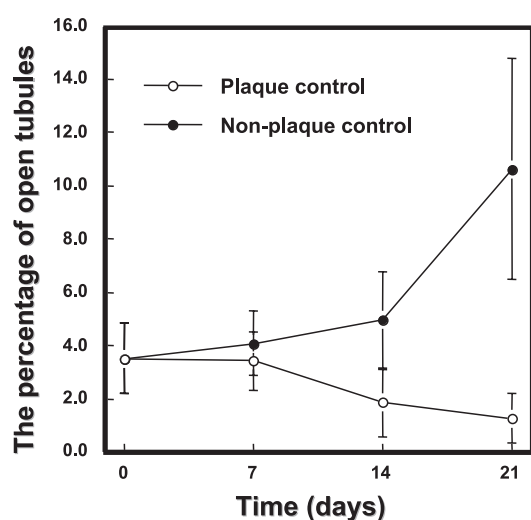


図2 プラークコントロール群およびノンプラークコントロール群における単位面積あたりにおける象牙細管開口面積の経時的変化

クコントロール群の SEM 観察では象牙質表面にバイオフィームが形成されていた。バイオフィーム除去後の象牙質表面の SEM 像では、プラークにより管周及び管間象牙質が脱灰され、象牙細管の直径は経時的に増大しているのが確認された（表1）。また、象牙質表面の単位面積あたりに占める象牙細管の開口面積の割合は、3週間プラークコントロールを全く行わなかった場合、実験開始時の約3倍に増加していた（図1, 2）。ノンプラークコントロール群では実験開始3週間後に採取した試料において象牙細管内に細菌の侵入を認めたことから（図3）、象牙質知覚過敏症を発症した場合、そのまま放置しておくで開口象牙細管内に口腔内細菌が侵入して、象牙質齲蝕、歯髄炎へと移行する危険性が高まることが考えられる。Nagaoka ら¹⁹⁾ は、ヒト生活菌を切削して行った同様の研究において、露出象牙質表面がスメア層で被覆されている場合でも、30日後には、細菌が象牙細管内へ侵入することを報告している。ましてや象牙質知覚過

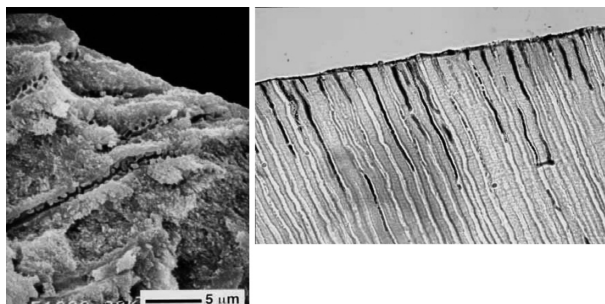


図3 イヌ生活歯への細菌侵入
象牙質切断面の電子顕微鏡像（左図）。Brown-Brenn 染色像（右図）。

敏感症のように象牙細管が開口している場合には、象牙細管内への細菌侵入を避けることは困難であり、この結果から考えると象牙質知覚過敏症も細菌感染症の一つであるといえる。

以上のことから、齲蝕や歯周病予防と同様に、象牙質知覚過敏症の自然治癒あるいは増悪に関してもプラークコントロールの状態が強く関連していることが明らかとなった。象牙細管への細菌侵入を防止する上で、患者にはプラークコントロールを徹底するとともに、早期に象牙細管を封鎖することが望ましい。

歯質成分により開口象牙細管を封鎖する 象牙質知覚過敏症治療法の開発

前項の研究結果より、プラークコントロールが適切であれば、唾液由来のリン酸カルシウム成分で開口した象牙細管を封鎖できることが明らかとなった。しかしながら、すべての症例において短期間で象牙細管を封鎖する量のリン酸カルシウムの沈着を期待することは難しい。実際に、プラークコントロール群では3週後に象牙細管開口面積、および象牙細管直径の減少は認められたものの、大部分の象牙細管は開口したままであった。そこで、歯質と同質の成分であるリン酸カルシウム、その中でも結晶性に優れるフッ素化アパタイトで象牙細管を封鎖することができれば、生体が本来兼ね備えている唾液成分の歯表面への沈着を阻害することもない理想的な象牙質知覚過敏症の治療法になるのではないかと考えた。

そして、種々の薬剤を検討した結果、Murata²⁰⁾らが報告しているフッ化ジアミンシリケート溶液 ($(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$) に着目した。フッ化ジアミンシリケート溶液は、フッ化ジアンミン銀（サホライド[®]、ビーブランド・メディコ・デンタル）の銀による歯質着色の欠点を改良する目的で、フッ化ジアンミン銀の銀成分をシリカに置換したフッ素溶液である。Murata²⁰⁾らの報告によると、フッ化ジアミンシリケート溶液のフッ化能を他のフッ素溶液（フッ化ナトリウム溶液、酸性リン酸フッ素溶液およびフッ化ジアンミン銀）と比較した結果、フッ化ジアミ

ンシリケート溶液のフッ素化アパタイトの生成量は4種類のフッ素溶液の中で最も多いことが明らかとなっている。さらに、粉末X線回折によるフッ化物処理前後のハイドロキシアパタイト粉末の回折パターン分析からも、フッ化ジアミンシリケート溶液処理を行ったアパタイト粉末が最も結晶性が高いことが確認されている。

歯質をフッ素溶液で処理すると、フッ化カルシウム様結晶とフッ素化アパタイトの二種類の結晶が生成される。フッ化カルシウム様結晶は“ゆるく結合したフッ素”（loosely-bound fluoride）と呼ばれており、“強固に結合したフッ素”（firmly-bound fluoride）であるフッ素化アパタイトと比較して、溶解度が高いことが報告²¹⁾されている。この“ゆるく結合したフッ素”であるフッ化カルシウム様結晶の溶解速度は、フッ化カルシウムと比べると遅いものの、数日で溶解するとされている²²⁾。したがって、フッ化ジアミンシリケート溶液の応用により、開口した象牙細管を溶解度の低いフッ素化アパタイトで封鎖することができれば、持続的な象牙細管封鎖が期待できる治療薬になると考えた。

フッ化ジアミンシリケート溶液の 象牙質知覚過敏症への応用

象牙質知覚過敏症の自然治癒機構を妨げることもない治療法としてフッ化ジアミンシリケート溶液を臨床応用するための第1段階として象牙質試料を用いて評価を行った。まず、フッ化ジアミンシリケート溶液がどの程度の量のフッ素化アパタイトを象牙質中に生成して開口した象牙細管を封鎖できるかどうか検討した²³⁾。まず、ヒト抜去歯より調製した象牙質プレートに酸処理を行い、象牙細管を開口させた擬似象牙質知覚過敏象牙質プレートに9000 ppm フッ化ジアミンシリケート溶液を綿球を用いて3分間、塗布した。その後、象牙質プレートのSEM観察を行うと開口していた象牙細管が象牙質表面から約30 μmの深度まで結晶性物質により緊密に封鎖されていた²³⁾（図4）。次に、象牙細管内に析出した結晶の組成をエネルギー分散型X線マイクロアナライザー（EDXA）で分析した結果、フッ化ジアミンシリケート処理により象牙細管内に析出した結晶はシリカ、カルシウム、リンを含有していることより、シリカーリン酸カルシウム結晶であることが明らかとなった。これまでにシリカに関しては擬似体液からアパタイトの析出を誘導する触媒作用を有していることが報告²⁴⁻²⁷⁾されている。そこで、象牙細管内に析出したシリカ含有結晶の、アパタイト析出誘導能を評価するため、ヒト唾液組成に近似するように調製した人工唾液を用いて可及的に口腔内を模倣した状態で象牙細管封鎖の持続性を調べた。その結果、フッ化ジアミンシリケート処理により象牙細管を封鎖した結晶は唾液中へと溶解することなく安定で持続的な象牙細管封鎖能を有しており、かつ唾液中から歯質表面にリン酸カルシウムの沈着を誘導する作用を有し

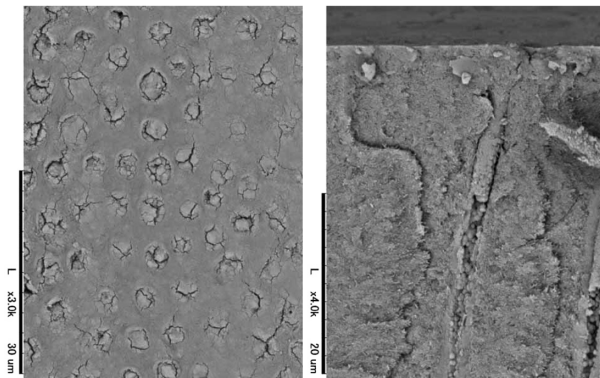


図4 ヒト抜去歯にフッ化ジアミンシリケート（9000 ppm）処理を行った直後の象牙質表面および断面の電子顕微鏡像

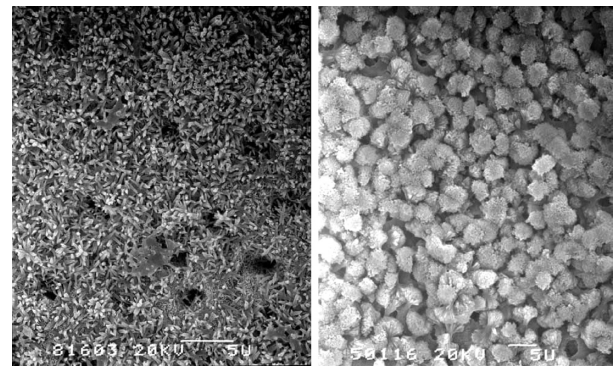


図5 フッ化ジアミンシリケート（9000 ppm）処理を行い、人工唾液に7日間浸漬後の象牙質表面の電子顕微鏡像

ていることが明らかとなった^{28, 29)}（図5）。これらの結果から、フッ化ジアミンシリケートの口腔内への応用により象牙質表面の石灰化を促進する可能性が高いことが推察された。

現在、臨床で用いられているフッ化ナトリウム溶液、酸性リン酸フッ素溶液の濃度は9000 ppmであることから、比較検討する目的でフッ化ジアミンシリケート溶液の濃度を同じ濃度に調製して前述の評価を行ってきた。しかしながら、もし、低濃度のフッ化ジアミンシリケート溶液を用いた場合でも同様の象牙細管封鎖効果が得られるのであれば、口腔内により安全に適用可能となる。そこで、9000 ppm濃度以外の濃度のフッ化ジアミンシリケート溶液の象牙細管封鎖効果についても検討した³⁰⁾。その結果、100 ppmから19400 ppm濃度の溶液までいずれの場合にも緊密に象牙細管を封鎖しており、低濃度溶液でも十分な象牙細管封鎖効果を有していることから、安全に口腔内に適用できる可能性が示唆された（図6）。

フッ化ジアミンシリケート溶液の齲蝕予防効果

フッ化ジアミンシリケート溶液中に含まれるシリカはアパタイト誘導能を有するだけでなく、皮のなめし剤として用いられていることからコラーゲン固定能力に優れていることも知られており、象牙質齲蝕の進行過程における有機質の崩壊抑制効果も期待できる可能性がある。そこで、フッ化ジアミンシリケートが齲蝕進行抑制剤として臨床適用が可能かどうか判断する目的で歯質耐酸性に及ぼす影響を検討した結果からも、フッ化ジアミンシリケートは同濃度（9000 ppm）のフッ化ナトリウム、酸性リン酸フッ素溶液と比較して、エナメル質および象牙質の脱灰量を有意に減少させ、フッ化ジアンミン銀と同程度の歯質脱灰抑制作用を有することが明らかとなっている³¹⁾。このことから、フッ化ジアミンシリケート溶液はエナメル質齲蝕および象牙質齲蝕予防剤としても有用であると考えられる。

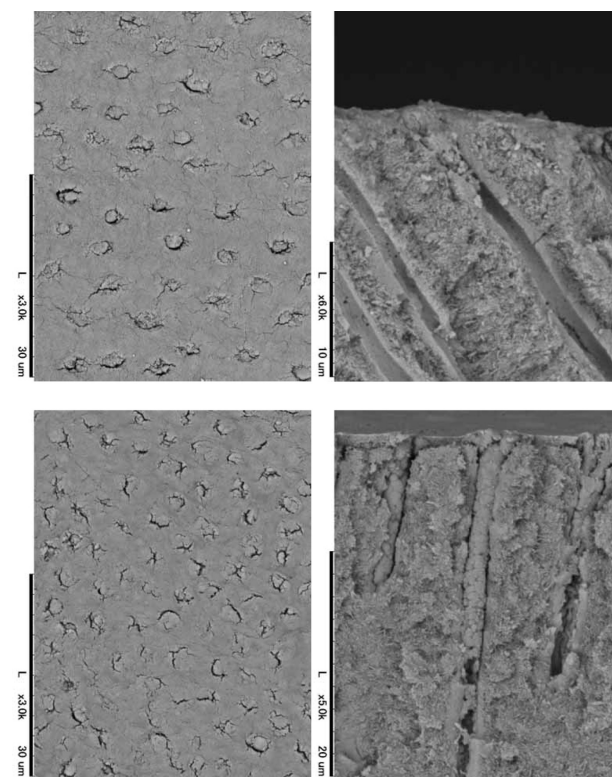


図6 ヒト抜去歯にフッ化ジアミンシリケート処理を行った直後の象牙質表面および断面の電子顕微鏡像。100 ppm フッ化ジアミンシリケート処理後（上図）。19400 ppm フッ化ジアミンシリケート処理後（下図）。

おわりに

現代社会はストレス社会であり、歯軋りや咬合異常に起因する歯質の欠損、それに引き続いて起こる象牙質知覚過敏症は今後も増加することが予想される。そして、適切なプラークコントロールが行わなければ、象牙質知覚過敏症の増悪をもたらすだけではなく、さらには齲蝕、歯髄炎への移行が懸念される。したがって、象

牙質知覚過敏症を発症した場合においては、初期の時点におけるブラークコントロールの徹底と早期の象牙細管封鎖が重要と考えられる。フッ化ジアミンシリケートの象牙質知覚過敏症治療への応用においては、処理が簡便で、歯質を変色させることなく開口した象牙細管を歯質成分に近い結晶で封鎖することが確認されたことより、今後、象牙質知覚過敏症治療剤として利用できることが期待できる。また、フッ化ジアミンシリケートは、歯質の耐酸性も向上させることが可能で、齲蝕予防剤としての効果も期待できることが明らかとなった。今後、フッ化ジアミンシリケートの象牙質知覚過敏症治療剤および齲蝕予防剤として臨床応用を目指し、さらに評価検討を行っていきたいと考えている。

参考文献

- 1) Rees JS: The prevalence of dentine hypersensitivity in general dental practice in the UK. *J Clin Periodontol* 27, 860-865 (2000)
- 2) Lee WC, Eakle WS: Possible role of tensile stress in the etiology of cervical erosive lesions of teeth. *J Prosthet Dent* 52, 374-380 (1984)
- 3) Yoshiyama M, Masada J, Uchida A, Ishida H: Scanning electron microscopic characterization of sensitive vs. insensitive human radicular dentin. *J Dent Res* 68, 1498-1502 (1989)
- 4) Yoshiyama M, Noiri Y, Ozaki K, Uchida A, Ishikawa Y, Ishida H: Transmission electron microscopic characterization of hypersensitive human radicular dentin. *J Dent Res* 69, 1293-1297 (1990)
- 5) 川崎有希子：歯根面象牙質知覚過敏症の発症機構と治療法に関する研究. *四国歯誌* 9, 1-18 (1996)
- 6) Rosenthal MW: Historic review of the management of tooth hypersensitivity. *Dent Clin North Am* 34, 403-427 (1990)
- 7) 砂川光宏, 松本宏之, 山本 寛, 池田英治, 須田英明：「象牙質知覚過敏症」に対する25%シウウ酸カリウム溶液の臨床応用について. *日歯保存誌* 34, 1651-1657 (1991)
- 8) Yoshiyama M, Ozaki K, Ebisu S: Morphological characterization of hypersensitive human radicular dentin and the effect of a light-curing resin liner on tubular occlusion. *Proc Finn Dent Soc* 88 Suppl 1, 337-344 (1992)
- 9) Ferrari M, Cagidiaco MC, Kugel G, Davidson CL: Clinical evaluation of a one-bottle bonding system for desensitizing exposed roots. *Am J Dent* 12, 243-249 (1999)
- 10) Suge T, Ishikawa K, Kawasaki A, Yoshiyama M, Asaoka K, Ebisu S: Duration of dentinal tubule occlusion formed by calcium phosphate precipitation method: in vitro evaluation using synthetic saliva. *J Dent Res* 74, 1709-1714 (1995)
- 11) Kerns DG, Scheidt MJ, Pashley DH, Horner JA, Strong SL, Van Dyke TE: Dentinal tubule occlusion and root hypersensitivity. *J Periodontol* 62, 421-428 (1991)
- 12) Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S: Comparison of the occluding ability of dentinal tubules with different morphology between calcium phosphate precipitation method and potassium oxalate treatment. *Dent Mater J* 24, 522-529 (2005)
- 13) 中林宣男, 藤井弁次, 堀内 博, 石川 烈, 須田英明, 山本隆司, 細美靖和, 戸井田哲也：歯質反応性エマルジョンの象牙細管封鎖性－SEM観察による *in vitro* 評価－. *日歯保存誌* 38, 1538-1548 (1995)
- 14) Grossman L: A systematic method for the treatment of hypersensitive dentin. *J Am Dent Assoc* 22, 592-598 (1935)
- 15) Tammaro S, Wennstrom JL, Bergenholtz G: Root-dentin sensitivity following non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 27, 690-697 (2000)
- 16) Trowbridge HO, Silver DR: A review of current approaches to in-office management of tooth hypersensitivity. *Dent Clin North Am* 34, 561-581 (1990)
- 17) Addy M, Mostafa P, Newcombe RG: Dentine hypersensitivity: the distribution of recession, sensitivity and plaque. *J Dent* 15, 242-248 (1987)
- 18) Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S: Effects of plaque control on the patency of dentinal tubules: an in vivo study in beagle dogs. *J Periodontol* 77, 454-459 (2006)
- 19) Nagaoka S, Miyazaki Y, Liu HJ, Iwamoto Y, Kitano M, Kawagoe M: Bacterial invasion into dentinal tubules of human vital and nonvital teeth. *J Endod* 21, 70-73 (1995)
- 20) Murata H, Ishikawa K, Tenshin S, Horiuchi S, Nakanishi M, Asaoka K, Kawata T, Yamamoto TT: Fluoridation of hydroxyapatite powder by ammonium hexafluorosilicate. *Caries Res* 30, 465-470 (1996)
- 21) Sieck B, Takagi S, Chow LC: Assessment of loosely-bound and firmly-bound fluoride uptake by tooth enamel from topically applied fluoride treatments. *J Dent Res* 69, 1261-1265 (1990)
- 22) Takagi S, Chow LC, Sieck BA: Deposition of loosely bounded and firmly bound fluorides on tooth enamel by an acidic gel containing fluorosilicate and monocalcium phosphate monohydrate. *Caries Res* 26, 321-327 (1992)
- 23) Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S: Effects of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent* 19, 248-252 (2006)
- 24) Li P, Ohtsuki C, Kokubo T, Nakanishi K, Soga N,

- Nakamura T, Yamamoto T: Apatite formation induced by silica gel in simulated body fluid. *J Am Ceram Soc* 75, 2094-2097 (1992)
- 25) Li P, Nakanishi K, Kokubo T, de Groot K: Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica. *Biomaterials* 14, 963-968 (1993)
- 26) Li P, Ohtsuki C, Kokubo T, Nakanishi K, Soga N, Nakamura T, Yamamoto T: Effects of ions in aqueous media on hydroxyapatite induction by silica gel and its relevance to bioactivity of bioactive glasses and glass-ceramics. *J Appl Biomater* 4, 221-229 (1993)
- 27) Li P, Ohtsuki C, Kokubo T, Nakanishi K, Soga N, Groot K: The role of hydrated silica, titania, and alumina in inducing apatite on implants. *J Biomed Mater Res* 28, 7-15 (1994)
- 28) Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S: Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent Mater* 24, 192-198 (2008)
- 29) 菅 俊行, 石川邦夫, 松尾敬志, 恵比須繁之: フッ化ジアミンシリケートの象牙質知覚過敏症治療剤への応用－抜去歯を用いた象牙細管封鎖能の検討－. *日歯保存誌* 50, 313-320 (2007)
- 30) Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S: Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate. *Dent Mater* 26, 29-34 (2010)
- 31) Kawasaki A, Suge T, Ishikawa K, Ozaki K, Matsuo T, Ebisu S: Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentin. *J Mater Sci Mater M* 16, 461-466 (2005)